Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
Klinik E: Schwerpunkt Ernährung und Stoffwechsel

Wird durch eine zusätzliche Acarbosegabe bei insulinpflichtigen Diabetikern (Typ I) eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Matthias-Peter Dunkel
1985

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
Klinik E: Schwerpunkt Ernährung und Stoffwechsel

Wird durch eine zusätzliche Acarbosegabe bei insulinpflichtigen Diabetikern (Typ I) eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Matthias-Peter Dunkel
1985

Als Inauguraldissertation
gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med. Hopf
- Dekan -

Referent: Prof. Dr. med. Berger
Korreferent: Prof. Dr. med. Wendel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0121

I. Einleitung

II. Wege zu einer optimalen Stoffwechseleinstellung

III. α - Glucosidasehemmer: Acarbose

IV. Literaturübersicht

1. Diabetes mellitus - Typ II
2. Diabetes mellitus - Typ I

V. Fragestellung der Studie

VI. Material und Methoden

1. Patientengut
2. Art der Studie
3. Prüfschema
4. Prüfablauf

VII. Statistische Analyse

VIII. Ergebnisse

1. Blutzuckerwerte nüchtern
2. Blutzuckerwerte 1 h postprandial
3. Insulinverbrauch
4. Körpergewicht
5. HbA_1-Werte
6. Allgemeine Laboruntersuchungen
7. Subjektive Nebenwirkungen

IX. Diskussion

Tabellen I und II

Literaturverzeichnis

Anhang

I. Einleitung

Mit Recht wird der Diabetes mellitus als Volkskrankheit bezeichnet, da er heutzutage zu den häufigsten Krankheiten in der Inneren Medizin und zu den am weitesten verbreiteten Krankheiten der Welt zählt.

Man unterscheidet zwei Formen:

Typ I: Insulinpflichtiger Diabetes mellitus

Patienten mit einem Typ I - Diabetes sind primär insulinbedürftig. Die Ursache besteht in einem absoluten Insulinmangel, welcher durch Insuffizienz der Beta-Zellen des Pankreas bedingt wird.

Typ II: Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus

Patienten mit einem Typ II - Diabetes sind nicht primär insulinbedürftig. Man unterscheidet den Diabetes mellitus Typ II weiter in die weitaus häufigere Form mit Adipositas und in die selten auftretende Form, bei der ein nicht-primär insulinbedürftiger Diabetiker schlank ist.

Bei allen Diabetesformen kommt es durch eine unzureichende Bildung, Freisetzung oder Wirksamkeit von endogenem Insulin zu einer chronischen Regulationsstörung des intermediären Stoffwechsels.

Folgen erhöhter Blutzuckerspiegel sind Mikroangiopathien der Kapillaren, insbesondere der Nieren und der Retina.
Nur durch eine dauerhaft gute Einstellung der Stoffwechsellage läßt sich diese Spätkomplikation verzögern oder verhindern.

II. Wege zu einer optimalen Stoffwechseleinstellung

1. Diabetes mellitus - Typ I

1.1 Bei den insulinpflichtigen Diabetikern kann nur durch eine konstante, exogen verabreichte Insulingabe eine gute Stoffwechsellage erreicht werden.

Durch den Zusatz von Verzögerungssubstanzen kann auch die Kinetik des Insulins beeinflußt werden. Man unterscheidet kurz oder langwirkende Insuline.

1.2 Zur Diabetesbehandlung gehört auch die Diät. Sie ist im Einzelfall abhängig von der Insulindosis, vom Lebensalter, von den Eßgewohnheiten und dem individuellen Nahrungsbedarf des jeweiligen Patienten.

1.3 Die Schulung des Diabetikers sollte obligater Bestandteil jeder Behandlung sein. Die Behandlung des Diabetes ist eine lebenslange und muß vom Patienten selbst durchgeführt werden.

Die bisher übliche Aufklärungspflicht über Symptome einer Unterzuckerung und ihrer Behandlung ist nicht ausreichend. Der Patient muß selbst seinen Stoffwechsel kontrollieren, seinen Diätplan zusammenstellen, sich selbst Insulin injizieren und auch in der Lage sein, Anpassungen der Behandlung durchzuführen. Voraussetzung ist jedoch, daß der Patient möglichst über alle Aspekte der Behandlung seiner Erkrankung informiert ist.

Aus diesem Grund sind in den letzten Jahren zunehmend Diabetikerschulungen durchgeführt worden. Sie haben es sich zur Aufgabe gemacht, den Diabetiker zu informieren und zu instruieren, um die Qualität der Stoffwechseleinstellung und die Unabhängigkeit des Patienten -damit sein Lebenswertgefühl- so weit wie irgend möglich an die eines Stoffwechselgesunden anzugleichen.

Stundenplan der Schulung für Diabetiker
(Medizinische Klinik E Universität Düsseldorf)

Zeit	Mo.	Di.	Mi.	Do.	Fr.
				9.30 Uhr Exkursion (ab Station)	
10.00 --- 11.00	Einführung "Was ist Diabetes"	Gymnastik			Gymnastik
14.30 --- 16.00	Ernährungsberatung: Diät bei Diabetes		Ernährungsberatung: Diätet. Rechnen		Deutung der Selbstkontrolle Insulin-Anpassung
15.00 --- 16.00				Ernährungsberatung	
16.15 --- 17.00	Insulininjektion	Selbstkontrolle	Fußpflege	Hypoglykämie Hyperglyk. Muskelarbeit Krankheit	

1.4 Die konventionelle Insulinbehandlung des insulinpflichtigen Diabetikers bedeutet ein bis zwei Insulininjektionen pro Tag bei einem festgesetzten Diätplan, der an den individuellen Nahrunsbedarf und an die körperlichen Aktivitäten des Patienten angepaßt sein muß.

Eine Mischung von Verzögerungsinsulin und kurz wirkendem Insulin führt zu mehr Möglichkeiten, die Insulindosierung an wechselnden Bedarf anzupassen.

Ferner erscheint es zweckmäßig, die Insulinbehandlung dem natürlichen Wirkungsablauf des Insulins anzunähern; hier erscheinen zwei Möglichkeiten erfolgversprechend:

a) Die Injektion von kurz wirkendem Insulin vor den Hauptmahlzeiten (d.h. 3 x pro die) und -sozusagen als Grundlage- zusätzlich 2 x pro die Injektionen von Verzögerungsinsulin.

b) Die Verwendung von tragbaren, subkutanen Insulinpumpen.
Hierbei hält die Pumpe einen konstanten Insulinspiegel aufrecht. Vor den Mahlzeiten können die Patienten zusätzlich Insulin applizieren.

2. Diabetes mellitus - Typ II

Bei den übergewichtigen, nicht-insulinpflichtigen Diabetikern ist die Reduzierung des Körpergewichts der beste Weg zu einer verbesserten Stoffwechsellage.
Die Kost eines schlanken, nicht-insulinpflichtigen Diabetikers sollte eine ballaststoffreiche Kost sein.

III. α- Glucosidasehemmer: A c a r b o s e

Die Entwicklung eines α- Glucosidasehemmers geht auf Studien von PULS et al zurück, der 1969 dieses Konzept entwickelt hat.

PULS vermutete, daß durch eine Blockierung der sich im Verdauungstrakt befindlichen kohlenhydrataufspaltenden Enzyme eine postprandiale Hyperglykämie und Hyperinsulinämie verhindert werden könne.

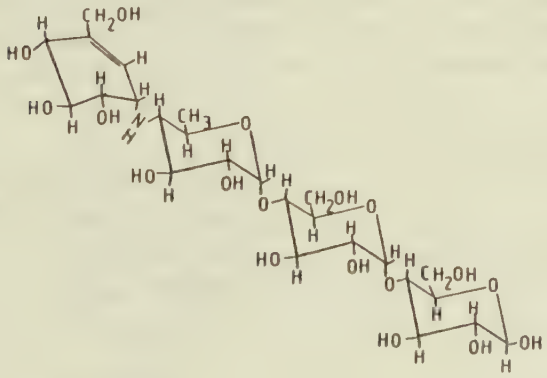
Mit Acarbose wurde ein Präparat entwickelt, das eine stark hemmende Wirkung auf die α- Glycosidhydrolasen, Saccharase und Maltase besitzt, minimal auf Isomaltase wirkt und unwirksam auf Trehalase- und Laktaseaktivitäten ist.

Kinetische Analysen zeigen eine kompetitive Art der Hemmung mit einem Ki von $1{,}3 \times 10^{-6}$ M., so daß der Inhibitor eine 15.000 mal höhere Affinität zum Enzym Saccharase als zu seinem natürlichen Substrat Saccharose hat (CASPARY et a
Dies wurde durch In-vivo-Perfusionen des Jejunums bei gesunden Probanden bestätigt.

Die Acarbosewirkung führt zu einer verminderten Freisetzung von Glucose aus Kohlenhydraten. Die Folge ist eine Verzögerung oder Verhinderung des postprandialen Anstiegs von Blutglucose, Seruminsulin und Triglyzeriden.

Acarbose ist eine biologische Substanz mikrobischen Ursprungs (Frommer et al), die durch Fermentation gebildet und aus der Kulturflüssigkeit isoliert wird. Der Reinheitsgrad liegt bei über 95%, kleinere Zusätze bestehen aus Oligosacchariden (z.B. Maltose, Maltotriose und Salzen).

Chemisch ist Acarbose ein komplexes Oligosaccharid, ein Pseudotetrasaccharid mit dem Molekulargewicht 645. Es besteht aus zwei Glucoseeinheiten, einem Aminozucker und einer ungesättigten Cyclitol-Einheit, die in verdünnten Säuren (0,1 n-HCl) und Laugen (0,1 n-NaOH) bei bH 7 und bei Körpertemperaturen von 39 - 40° einige Stunden stabil bleiben. Diese Substanz wird von intestinalen Enzymen nicht abgebaut (SCHMIDT et al).



ACARBOSE

IV. Übersicht über die klinischen Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Acarbose beim insulinpflichtigen und nicht-insulinpflichtigen Diabetiker

Eine Verzögerung oder Verminderung der postprandialen Glucoseabsorption gilt als der wesentliche Ansatzpunkt der Enzymhemmung als neuem therapeutischem Prinzip bei der Behandlugn des Diabetes mellitus.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acarbose sind verschiedene klinische Studien beim insulinpflichtigen und nicht-insulinpflichtigen Diabetiker durchgeführt worden.

1. Diabetes mellitus - Typ II

1.1 Offene Studien

In verschiedenen offenen Studien wurde die Wirksamkeit von Acarbose an nicht-insulinpflichtigen Diabetikern untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedoch nur unter Vorbehalt zu betrachten, da zu viele exogene Faktoren sie beeinflussen.

In einer der ersten Studien behandelte AKAZAWA et al 10 Typ II - Diabetiker über 8 Wochen mit 3 x 100 mg Acarbose täglich.

Vor Beginn der Studie und nach 4 Wochen Behandlungsdauer wurde ein Glucosetoleranztest (100 g) durchgeführt und HbA_{1c} gemessen.

Die postprandialen Blutzuckerwerte wurden durch Acarbose gesenkt, angeblich auch die HbA_{1c}-Werte. Dieses läßt sich jedoch nicht nachprüfen, da in der Studie keine Werte für das HbA_{1c} angegeben wurden.

Die Glucosetoleranz verbesserte sich, ein Anstieg des Seruminsulins und eine Senkung des immunreaktiven Glukagons wurde ebenfalls beobachtet. Dieses bewertete AKAZAWA als möglichen Schutz der endokrinen Funktion des Pankreas durch die Acarbosebehandlung.

In einer Langzeitstudie (3 Mon. Sulfonyl-Harnstoff -- 6 Mon. zusätzlich Acarbose -- 3 Mon. Sulfonyl-Harnstoff) versuchte SACHSE et al aufzuzeigen, daß es durch eine zusätzliche Acarbosebehandlung über einen längeren Zeitraum zu einer anhaltenden Besserung der diabetischen Stoffwechsellage kommen kann.

Die HbA_1-Werte fielen unter der zusätzlichen Acarbosegabe von 12,4 auf 9,1 %. Ob dieser Effekt auf der Wirkung von Acarbose allein oder auf anderen Einflüssen beruht, läßt sich aufgrund der gewählten Versuchsform nicht eindeutig beweisen.

1.2 Geschlossene Studien

Nur sehr wenige klinische Versuche wurden nach dem doppelt-blinden cross-over-Verfahren durchgeführt.

SACHSE et al untersuchte 12 Typ II-Diabetiker unter Sulfonyl-Harnstoffbehandlung. Die Probanden erhielten über 7 Tage zusätzlich 6 x 50 mg Acarbose oder Placebo. Von den 12 oral behandelten Patienten nahmen 8 Glibenclamid, 2 Tolbutamid, 1 Glisocepid und 1 Glibornurid.

Die postprandialen Blutzuckerwerte lagen eine Stunde nach dem Frühstück zwischen 100 und 250 mg%.
Das mittlere Alter der Patienten betrug 59 Jahre, der mittlere Broca-Index war 1,4 bei den Männern und 1,5 bei den Frauen.

Die Patienten waren in einer Stoffwechselabteilung hospitalisiert.
Eine Diät aus 40 % Kohlenhydraten, 40 % Fett und 20 % Proteinen wurde verabreicht.
Alle Patienten bekamen 6 x 50 mg Acarbose, das sind 50 mg zu Beginn jeder Mahlzeit.

Am letzten Tag der Vorbehandlung sowie am 7. und 14. Tag der eigentlichen Studie wurden Blutzucker, Serum-Triglyceride und mehrere biochemische und hämatologische Daten gemessen.

Im Vergleich zum Placebo bewirkte Acarbose einen deutlichen Abfall der mittleren und maximalen Blutzuckerwerte und der integrierten Blutzuckerkurve. Die Amplitude der Blutzuckerausschläge war ebenfalls signifikant abnehmend.

Eine signifikante Änderung der Nüchternblutzuckerspiegel nach Acarbose oder Placebo wurde nicht beobachtet.

Die Seruminsulinkonzentration, gemessen vor dem Frühstück und 30, 60 und 90 Min. danach, variierte nicht signifikant in den drei Behandlungsperioden.

	Vorper.	Placebo	Acarb.	p
BZ nüchtern mg%	163 ± 18,8	141 ± 16,7	130 ± 18,2	n.s.
max. BZ mg%	231 ± 15,3	230 ± 12,1	192 ± 10,4	< 0,001
mittl. BZ mg%	162 ± 21,1	157 ± 12,4	140 ± 10,7	< 0,005
integr. BZ-Kurve mg% x 21 d	3564 ± 235,3	3421 ± 201	3112 ± 190,5	< 0,005

Sachse, G. and Willms, B.:
Diabetologia 17 (1979), 287

Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse läßt sich nicht sagen, ob der Abfall der Blutzuckerwerte eine Folge der Acarbose-Behandlung war. Da alle Patienten vor der Behandlung übergewichtig waren, scheint dies eher eine Folge der Diät zu sein. Leider sind die Werte für das Körpergewicht am Ende des Versuchs nicht

Ebenfalls scheint die Testzeit von einer Woche zu kurz, um eine gesicherte Aussage über die Wirkung von Acarbose auf die diabetische Stoffwechseleinstellung erbringen zu können.

In einer doppelt-blinden cross-over Studie mit insgesamt 10 diätbehandelten, übergewichtigen, erwachsenen Diabetikern wurde von LAUBE et al der Einfluß von Acarbose auf das Blutzuckerverhalten im Vergleich zu Placebo untersucht.

Nach einer zweiwöchigen Vorperiode wurden jeweils 5 Patienten zunächst 4 Wochen mit Acarbose und dann weitere 4 Wochen mit Placebo bzw. in umgekehrter Reihenfolge behandelt.

Die Blutzuckerwerte sanken von 244 mg% in der Vorperiode auf 226,2 mg% nach Placebo und 208,5 mg% nach Acarbose.

Die Werte für das HbA_{1c} lagen in beiden Gruppen entsprechend den Blutzuckerwerten im pathologischen Bereich. Sie betrugen nach Acarbose 9,65 % gegenüber 11,06 % nach Placebo, ohne daß sich hieraus ein statistisch signifikanter Unterschied ergab.

Eine deutliche Besserung war jedoch in der 12-Stunden-Harnzuckerausscheidung nach Acarbose zu beobachten:
2,23 g bei Acarbose gegenüber 4,68 g bei Placebo.

Für VIERHAPPER et al scheint Acarbose nicht zweckmäßig in der Lanzeitbehandlung des Typ II Diabetes zu sein.

Er kam in einer doppelt-blinden cross-over-Studie über 4 Wochen bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern, die mit Diät allein behandelt wurden, zu dem Ergebnis, daß die Wirkung von Acarbose lediglich 3 Wochen anhielt. Eine Untersuchung in der 4. Woche zeigte keine verbesserten Blutzuckerwerte.
Angaben über die Veränderung des Körpergewichts wurden nicht gemacht.

Nach eingehender Betrachtung der bisher vorliegenden klinischen Studien über die Wirksamkeit von Acarbose auf den Typ II - Diabetiker muß man zu dem Schluß kommen, daß bisher nicht eindeutig bewiesen werden konnte, ob Acarbose die diabetische Stoffwechsellage verbessert.

Der größte Teil der Studien erfüllt nicht die statistischen Anforderungen. Zu viele exogene Einflüsse wie Hospitalisierung der Patienten, genaue Beratung, genau eingehaltene Diät beeinflußten zu stark die Untersuchungsergebnisse.

Ferner wurden die Werte für das HbA_1 nicht bestimmt,oder es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

In diesem Zusammenhang muß noch auf eine klinische Prüfung zur Wirksamkeit von Acarbose auf Übergewichtige hingewiesen werden.

JÖRGENS et al untersuchte in einer doppelt-blinden cross-over-Studie die Wirksamkeit von Acarbose auf das Körpergewicht von übergewichtigen Patienten. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Acarbose und Placebo.

Da aber die Reduktion des Körpergewichts die wesentliche Therapie beim Typ II - Diabetes ist, kann schon aufgrund dieser Untersuchung geschlossen werden, daß Acarbose keinen entscheidenden Beitrag zur Erreichung des Therapiezieles bei übergewichtigen Typ II - Diabetikern leisten kann.

2. Diabetes mellitus - Typ I

2.1 Offene Studien

Die meisten Untersuchungen, die sich mit der Wirksamkeit von Acarbose auf den Typ I Diabetes befassen, sind offene Studien.

WALTON et al verglich die Wirkung von Acarbose gegenüber Placebo bei 7 insulinpflichtigen Diabetikern, welche vor den Hauptmahlzeiten 100 mg und vor den Zwischenmahlzeiten 50 mg Acarbose oder Placebo erhielten.

Die Werte für Blutzucker, Lactat, Pyruvat, 3-Hydroxybutyrat, Glycerin und Alanin wurden über 8 Stunden halbstündlich bestimmt. Dabei führte Acarbose zu einem signifikanten Abfall der Blutzuckerkurve und der Lactat- und Pyruvatkonzentrationen, dagegen kam es zu keiner auffälligen Veränderung der 3-Hydroxybutyrat-, Glycerin- und Alaninkonzentrationen.

Aufgrund der äußerst kurz gewählten Versuchszeit (8Std.) läßt sich anhand der Untersuchungsergebnisse kein Einfluß auf die Langzeitwirkung von Acarbose feststellen.

Bei einem nicht-insulinpflichtigen und 9 insulinpflichtigen Diabetikern beobachtete TILIAKOS et al die Wirkung einer 3-wöchigen Acarbosebehandlung.

Der orale Glucosetoleranztest zeigte bei den meisten Patienten eine Reduzierung der Blutzuckerspiegel. Auch der Insulinverbrauch konnte größtenteils gesenkt werden, teilweise bis zu 50%.

Eine signifikante Veränderung der HbA_{1c}-Werte konnte unter der Acarbosebehandlung nicht beobachtet werden.

HENRICHS et al untersuchte die Wirkung von Acarbose bei 12 jugendlichen Diabetikern, die über einen Zeitraum von 12 Wochen zusätzlich mit Acarbose bzw. Placebo behandelt wurden.

Die HbA_{1c}-Werte fielen signifikant von 8,31 ± 1,8 % auf 7,5 ± 1,4 % unter Acarbosegabe und stiegen in der anschließenden Placebophase wieder auf 8,0 ± 1,0 % an. Dagegen war kein Unterschied beim Blut- und Urinzucker festzustellen.

Nicht nur zu einer 40 - 46 %igen Reduzierung der Insulindosis und zu einer Glättung der Blutzuckertagesspiegel, sondern auch zu einem Abfall des Plasmaadrenalin-, Noradrenalin- und Cortisolspiegels kam es bei 19 insulinpflichtigen Diabetikern während einer 6-monatigen Behandlung mit 3 x 200 mg Acarbose täglich. Vorübergehendes Völlegefühl mit Blähungen beobachtete RAPTIS et al in 7 Fällen.

GERARD et al untersuchte den Einfluß von Acarbose bei 32 Typ I - Diabetikern.

Sie erhielten Placebo über 2 Monate, danach 3 x 100 mg Acarbose täglich über 2 Monate und anschließend wiederum Placebo.

Die Blutzuckertagesprofile waren sowohl in der ersten als auch in der zweiten Placebophase gleich. Dagegen kam es während der Acarbosebehandlung zu einem signifikanten Abfall sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Blutzuckerwerte.

GERARD konnte aber keine Änderung der HbA_{1c} - Werte feststellen.

Das Körpergewicht der Patienten blieb während des Versuchs im Durchschnitt konstant.

Erwähnenswert ist, daß 82 % der Probanden während der Behandlung mit Acarbose über starke Flatulenz klagten.

2.2 Geschlossene Studien

In einer doppelt-blinden cross-over-Studie erhielten 12 insulinpflichtige Diabetiker über jeweils 3 Tage 200 mg Acarbose oder Placebo.
PETZOLD et al kam zu dem Ergebnis, daß die Blutzuckerwerte zwei Stunden nach dem Frühstück unter der Acarbose-Behandlung signifikant niedriger lagen als bei der Placebobehandlung.
Dagegen bestand kein Unterschied bei den Blutzuckerwerten 1 Stunde nach dem Frühstück.

Ob es durch diesen Effekt zu einer tatsächlichen Verbesserung der Stoffwechsellage beim insulinpflichtigen Diabetiker kam, konnte aufgrund der sehr kurz gewählten Versuchszeit nicht bewiesen werden.

Dagegen untersuchte EDMONDS et al die Wirksamkeit von Acarbose über einen längeren Zeitraum.
7 insulinpflichtige Diabetiker erhielten über 4 Wochen 3 x 200 mg Acarbose oder Placebo, anschließend erfolgte eine zwei Wochen lang dauernde Auswaschperiode, danach wiederum eine 4-wöchige Behandlungsperiode mit Acarbose oder Placebo.

Während es zu keinem signifikanten Unterschied der Nüchternblutzuckerwerte kam, lagen die postprandialen Blutzuckerwerte deutlich niedriger.

Bei den HbA_{1c}-Werten war ein geringer Abfall zu beobachten:

11,5 $\pm$ 0,82 % unter Acarbose
12,7 $\pm$ 1,23 % unter Placebo.

Von SACHSE et al wurden 12 insulinpflichtige Diabetiker mit zwei täglichen Insulininjektionen auf einer Stoffwechselstation beobachtet.

Nach einer Woche Vorbehandlung wurde eine doppelt-blinde cross-over-Studie über 7 Tage begonnen.
Alle Patienten bekamen 6 x 50 mg Acarbose oder Placebo, d.h. 50 mg zu Beginn jeder Mahlzeit. Am letzten Tag der Vorbehandlung sowie am 7. und 14. Tag der eigentlichen Studie wurden Blutzucker, Serum-Triglyceride und einige biochemische Werte gemessen sowie hämatologische Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse:

Im Vergleich zu Placebo wurden durch Acarbose die mittleren Blutzucker-, die maximalen Blutzucker- und die integrierten Blutzuckerwerte gesenkt.

Eine signifikante Änderung der Blutzuckernüchternwerte wurde weder bei Acarbose noch bei Placebo beobachtet.

8 Patienten klagten über Meteorismus und Flatulenz.

Keine Wirkung hatte Acarbose auf die Serum-Triglyceride und Cholesterin sowie auf Leber- und Nierenfunktion, Serum-Elektrolyte und hämatologische Untersuchungen.

3 Patienten klagten über hypoglykämische Symptome während der Acarbose-Periode.

	Vorper.	Placebo	Acarb.	p
BZ nüchtern mg%	179 ± 19,9	184 ± 21,1	173 ± 18,8	n.s.
max. BZ mg%	271 ± 23,1	283 ± 17,9	238 ± 19,8	o,oo5
mittl. BZ mg%	180 ± 20,8	192 ± 23,9	161 ± 20,2	o,oo5
integr. BZ-Kurve mg% x 21 d	3612 ± 289,8	3857 ± 383,4	3109 ± 358	o,oo5

Sachse, G. and Willms, B.:
Diabetologia 17 (1979), 287

Auch in dieser Studie kann der Einfluß von Acarbose auf die Langzeitstoffwechseleinstellung nicht bewiesen werden, zumal die Nüchternblutzuckerwerte sich nicht unter der Acarbosebehandlung signifikant ändern.

Nach genauem Studium aller klinischen Versuche über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acarbose beim Typ I - Diabetiker kann man folgende Aussage machen:

a) Um eine Beeinflussung äußerer Faktoren auf das Versuchsergebnis zu verhindern, werden klinische Untersuchungen nach der doppelt-blinden cross-over-Methode durchgeführt und ausgewertet.
Diese Bedingung wurde jedoch nur in den Studien von PETZOLD, EDMONDS und SACHSE erfüllt.

b) Bisher wurden alle Probanden zur Durchführung der Versuche stationär aufgenommen. Dabei kann man aber eine ambulante nicht mit einer stationären Behandlung vergleichen. Unter genauer stationärer Aufsicht wird es bei den meisten Patienten zu einer besseren Stoffwechseleinstellung kommen.

c) Unter Acarbose kam es stets zum Abfall der postprandialen Blutzuckerwerte, dagegen beobachtete allein GERARD et al einen Abfall der Nüchternblutzuckerwerte.
Ob sich dieser Effekt positiv auf die Langzeiteinstellung des Diabetes mellitus und damit auf die Entwicklung von Spätkomplikationen auswirkt, ist nicht bewiesen.

d) Die HbA_{1c}-Werte wurden nur in den Studien von TILIAKOS, HENRICHS, GERARD und EDMONDS als Prüfungskriterium herangezogen.
Dabei stellen jedoch gerade die HbA_{1c}-Werte ein objektives Maß für die Diabeteseinstellung dar.

Allein in der offenen Studie von HENRICHS konnte ein signifikanter Abfall der HbA_{1c}-Werte unter der Acarbosebehandlung beobachtet werden.

e) Während in den Untersuchungen von WALTON und HENRICHS keine Angaben über mögliche Nebenwirkungen gemacht wurden, klagten in den Studien von TILIAKOS, RAPTIS, PETZOLD, EDMONDS und SACHSE 20 - 50 % Probanden über Flatulenz und Meteorismus unter der Behandlung mit Acarbose. GERARD berichtete über subjektive Nebenwirkungen bei mehr als 82 % seiner Versuchspersonen.

Zusammenfassend muß man zu dem Ergebnis kommen, daß alle klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acarbose nicht den Nachweis erbringen konnten, daß es unter diesem Medikament zu einer verbesserten Stoffwechsellage beim Typ I - Diabetiker kommen kann.

V. Fragestellung der Studie

Wird durch eine zusätzliche Acarbosegabe bei insulinpflichtigen Typ I - Diabetikern eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?

Dabei wird den HbA_1- Werten eine besondere Bedeutung zugemessen, da diese für die Langzeiteinstellung des Diabetes mellitus die größte Aussagekraft haben.

VI. Material und Methoden

1. Patientengut

An der Studie nahmen 7 insulinpflichtige ambulante Diabetiker teil (Tab. I). Alle Patienten hatten eine Diabetikerschulung konsultiert und stellten sich in regelmäßigen Abständen in der Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf vor.
Die Diabeteseinstellung konnte bei allen Patienten als sehr gut bezeichnet werden.

1.1 Folgende Bedingungen wurden an die Probanden gestellt:

- Alter unter 60 Jahren
- Kooperation sehr gut, regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle mit Glucosemeter, tägliche Dokumentation der Diät, der körperlichen Bewegung, der Glucoseausscheidung im Urin und der Blutzuckerselbstkontrolle
- 2 Insulininjektionen pro Tag
- 14 Tage vor Beginn der Studie präprandiale Uringlucoseausscheiung im Durchschnitt unter 0,25 g
- Uringlucoseausscheidung unter 20 g / 24 h
- Blutglucose nüchtern unter 180 mg%, 1 Std. postprandial unter 240 mg%
- HbA_1 - Wert unter 9 %
- keine schwerenHypoglykämien
- kein Urinazeton

1.2 Als Ausschlußdiagnosen für die Studie galten:

- Herz-Kreislauferkrankungen
- gesicherte Leber- und Niereninsuffizienz
- Erkrankungen der blutbildenden Organe
- maligne Tumoren
- Enteropathien
- Retinopathien über II

Auch Frauen im gebärfähigen Alter wurden nicht in diese Studie aufgenommen.

Von allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor, nachdem sie eingehend über den Versuch und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt worden waren.

Jeder einzelne Patient wurde mehrfach darauf hingewiesen, daß bei einer Hypoglykämie nur Traubenzucker und kein Haushaltszucker verabreicht werden dürfe.

2. Art der Studie: doppelt-blind / cross-over

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsplan auf zwei Gruppen verteilt:

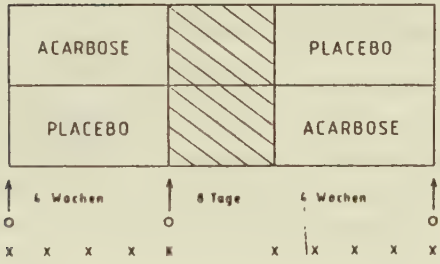
Gruppe 1 : Verum - Placebo
Gruppe 2 : Placebo - Verum

3. Prüfschema

Die klinische Studie bestand aus zwei Behandlungsperioden von jeweils 4-wöchiger Dauer.
Eine Periode von 8 Tagen ohne Behandlung wurde zwischengeschaltet (wash out).

Zur Beurteilung der objektiven Verträglichkeit wurde zu Beginn und Ende der ersten und am Ende der zweiten Behandlungsperiode eine Reihe von hämatologischen Variablen sowie klinisch-chemischer Werte bestimmt, die vorrangig die Elektrolyte sowie die Nieren- und Leberfunktionen betrafen. Diese Messungen und ebenso die für die Serum-Triglyceride und Cholesterin wurden im Autoanalyser der Klinik durchgeführt.

Ferner wurden wöchentlich Körpergewicht und Blutdruck dokumentiert, die Urinzuckerausscheidung gemessen, die Blutzuckerwerte nüchtern und 1 Std. postprandial erhoben und venöses Blut für die HbA_1 - Werte abgenommen. Der prozentuelle Anteil glykolisierten Hämoglobins (HbA_1) am Gesamthämoglobin wurde nach der Isolab^R-Mikrosäulenmethode bestimmt.



Untersuchung:

O= - übliche klinisch-chemische und hämatologische Paramter
- Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Serum-Triglyceride

X= - Blutzuckerwerte nüchtern
- Blutzuckerwerte 1 Std. postprandial
- HbA_1
- Uringlucoseausscheidung
- Körpergewicht
- Insulinverbrauch
- Blutdruck
- Compliance: Stuhluntersuchungen

4. Prüfablauf

Alle Patienten wurden in die Studie aufgenommen und erhielten entsprechend dem Randomisierungsplan entweder für 28 Tage Placebo, dann für 28 Tage Acarbose bzw. umgekehrt.

In den jeweils ersten beiden Wochen der beiden Behandlungsperioden nahmen die Probanden zu jeder der drei Hauptmahlzeiten je 1 Tbl. ein (300 mg Acarbose oder Placebo) und in den letzten beiden Wochen je 2 Tbl. (600 mg Acarbose oder Placebo).
Die Tabletten wurden mit dem ersten Bissen der Mahlzeit eingenommen.

Woche	1	2	3	4		1	2	3	4
Frühstück	1 Tbl	=	2 Tbl	=	ø	1 Tbl	=	2 Tbl	=
Mittagessen	"	"	"	"	ø	"	"	"	"
Abendessen	"	"	"	"	ø	"	"	"	"

1 Tbl. = 100 mg Acarbose / Placebo

Während der Studie wurde von den Patienten wie üblich täglich die Selbstkontrolle dokumentiert, auch die Diät bzw. die Diätfehler und die körperliche Bewegung wurden in die Dokumentationsbögen eingetragen.

Die Patienten kamen in Abständen von einer Woche in die Ambulanz und erhielten zu diesem Zeitpunkt neue Dokumentationsbögen und Tabletten.

Eine Stuhlprobe (Entnahme innerhalb der letzten 24 Std.) wurde zur Bestimmung der Compliance eingesandt.

Die subjektive Verträglichkeit wurde bei jeder Kontrolle beurteilt. Die Patienten wurden speziell nach Nebenwirkungen wie Meteorismus oder Flatulenz gefragt.

VII. Statistische Analyse

Als Zielgröße zur Beurteilung der Wirksamkeit von Acarbose wurden in erster Linie die HbA_1 - Werte, daneben aber auch die Blutzuckerspiegel und der Insulinverbrauch einer weitgehenden Analyse unterzogen.

Die Durchführung der statistischen Analyse mußte der geringen Patientenzahl angepaßt werden. Dabei ist zu bedenken, daß sich durch die geringe Patientenzahl gesicherte Unterschiede schwerer ergeben.

Von den 7 Patienten haben 6 die Studie beendet.
Ein Patient hat nach der ersten Periode (Placebo) die Studie ohne Angabe von Gründen abgebrochen.

VIII. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die Blutzuckerwerte nüchtern / 1 h postprandial, der Insulinverbrauch, das Körpergewicht und die HbA_1 - Werte einer genauen Untersuchung unterzogen, wobei die HbA_1 - Werte das wichtigste Prüfungskriterium darstellten.

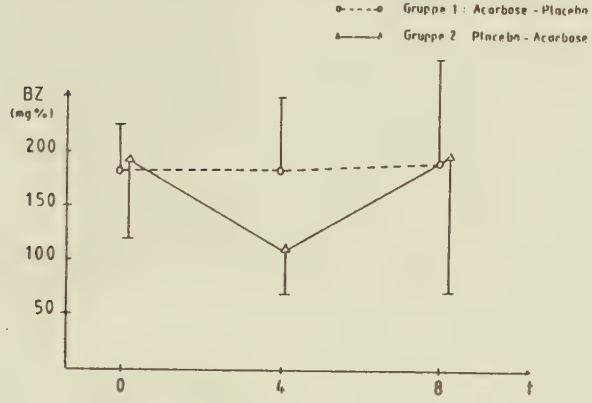
Daneben wurden Veränderungen der allgemeinen hämatologischen und klinisch-chemischen Laborwerte untersucht und subjektive Nebenwirkungen dargestellt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden zunächst beide Gruppen (Gruppe I: Verum/Placebo, Gruppe II Placebo/Verum) miteinander verglichen.
Ferner ist es üblich, auch bei doppelt-blinden cross-over-Studien die Ergebnisse beider Gruppen zu summieren und zu vergleichen.

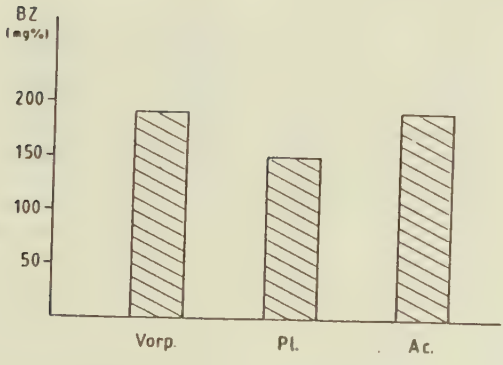
In den folgenden Abbildungen wurden einmal die Mittelwerte beider Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum dargestellt, anschließend die summierten Mittelwerte nach der Vor-, Placebo- und Acarboseperiode graphisch dargestellt.

1. Blutzuckerwerte nüchtern

Bei den Nüchternblutzuckerwerten ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen (Tabl II).
Allein bei der Gruppe II lagen die Werte nach der Placebogabe niedriger als in der Vorperiode und stiegen nach der Acarbosegabe wieder an.



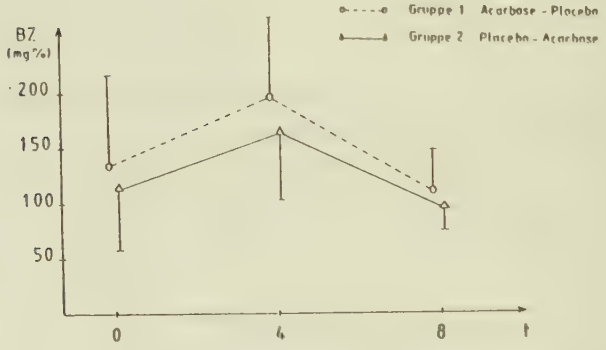
Blutzuckermittelwertprofile (nüchtern) der beiden Versuchsgruppen



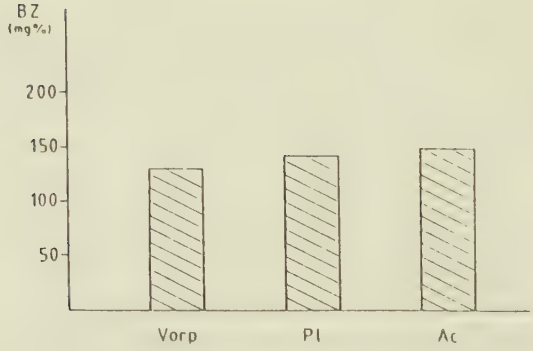
Blutzuckermittelwerte (nüchtern)

2. Blutzuckerwerte 1 h postprandial

Die Blutzuckerwerte p.p. lagen nach der Acarbosegabe über den Werten der Vorperioden und der Placebogabe (Tab. II).



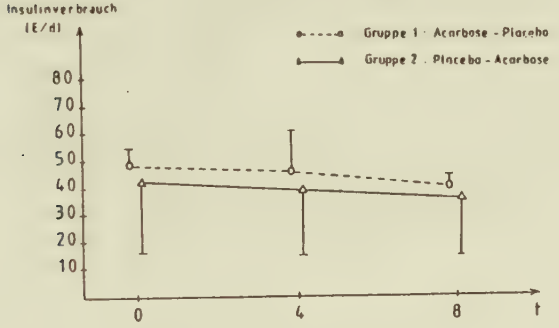
Blutzuckermittelwertprofile (1h postprandial) der beiden Versuchsgruppen



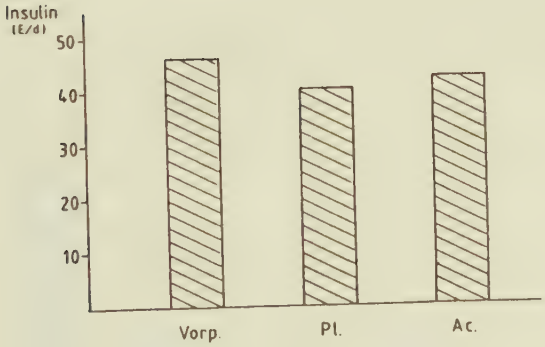
Blutzuckermittelwerte (1 h - postprandial)

3. Insulinverbrauch

Beim Insulinverbrauch zeigte sich eine geringgradige Verringerung der Insulintagesdosis nach der Acarbosegabe (Tab. II).



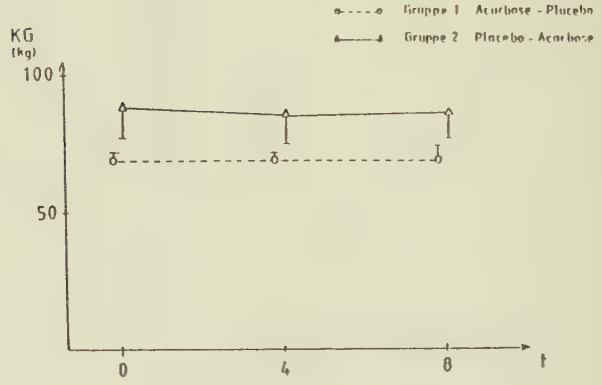
Mittelwertprofile des Insulinverbrauchs



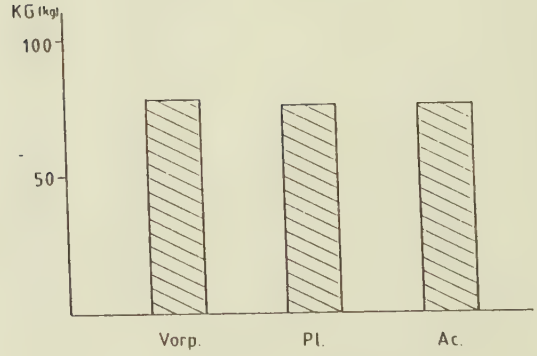
Mittelwerte des Insulinverbrauchs

4. Körpergewicht

Das Körpergewicht blieb nahezu konstant während der gesamten Versuchsdauer (Tab. II).



Mittelwertprofile des Körpergewichts

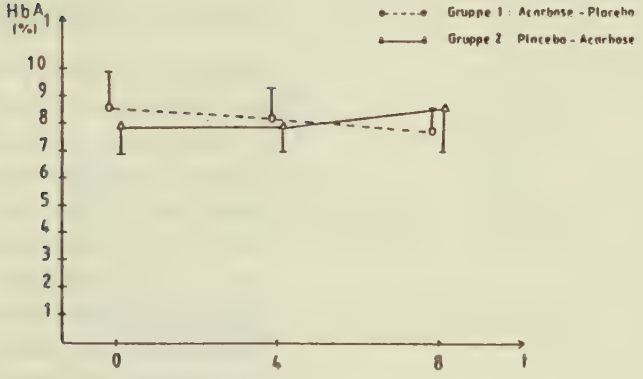


Mittelwerte des Körpergewichts

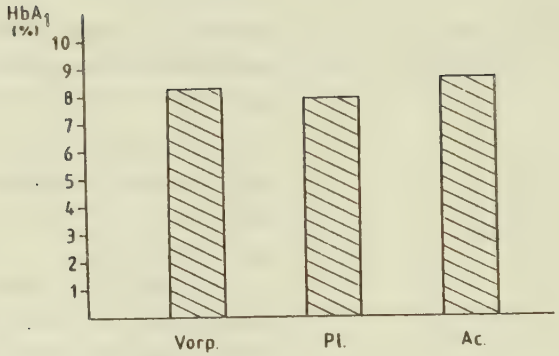
5. HbA_1 - Werte

Die HbA_1 - Werte lagen in beiden Gruppen entsprechend der Blutzuckerwerte im pathologischen Bereich (Tab. II).

In der Gruppe I stieg der HbA_1 - Mittelwert nach der Acarbosegabe minimal von 8,25 % auf 8,50 % an und fiel anschließend wieder auf 7,89 %.
In der Gruppe II konnte man keinen Unterschied zwischen der Vor- und der Placeboperiode sehen (7,97 / 7,94 %), nach der anschließenden Acarbosegabe stieg der HbA_1 - Wert auf 8,68 % an.



HbA_1 — Mittelwertprofile der beiden Versuchsgruppen



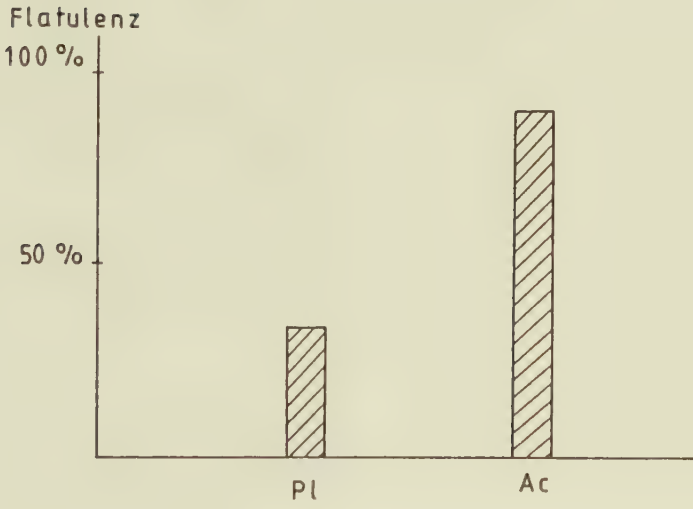
HbA_1 - Mittelwerte

6. Allgemeine Laboruntersuchungen

Sämtliche anderen Untersuchungen, insbesondere das rote und weiße Blutbild, Thrombozyten sowie die Serumwerte von Kalium, Natrium, Calcium, Eisen, Eiweiß, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, SGPT, SGOT, alkalische Phosphatase und Gesamt-Bilirubin ergaben keinen erkennbaren Unterschied für die einzelnen Gruppen oder Behandlungsperioden.
Auch die Werte für Cholesterin, HDL-Cholesteri
sowie für Serum-Triglyceride waren nicht signifikant unterschiedlich.

7. Subjektive Nebenwirkungen

Bezüglich der subjektiven Beschwerden während der Behandlung ist zu erwähnen, daß 2 Patienten in der Placeboperiode über leichte Flatulenz und 5 Patienten in der Acarbosperiode über mittlere bis fast unerträgliche Flatulenz klagten.



Anteil der Nebenwirkungen (Flatulenz)

VII. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß durch die zusätzliche Einnahme von Acarbose beim ambulanten, insulinpflichtigen Diabetiker keine Besserung der Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann.

Sowohl bei den Nüchtern- als auch bei den postprandialen Blutzuckerwerten ließ sich eine sinifikante Änderung nicht erkennen.

Allein der Insulinverbrauch sank geringfügig.

Die HbA_1 - Werte, die die größte Aussagekraft für die Langzeiteinstellung des Diabetes mellitus haben, lagen nicht niedriger als in der Placebo- und Vorperiode.

Am auffälligsten war jedoch die starke subjektive Belastung der Patienten. 80 % der Probanden klagten über mäßige bis sehr starke Flatulenz während der Acarbose-Behandlung.

Letztendlich muß man zu dem Ergebnis kommen, daß es nicht gerechtfertigt ist, insulinfplichtige Diabetiker mit dieser zusätzlichen Behandlung zu belasten. Ein positiver Einfluß auf die Stoffwechseleinstellung ist nicht zu erwarten

Die negativen Begleitsymptome einer Behandlung mit diesem Therapieprinzip sollte bei mangelndem günstigem Einfluß zur Erreichung des Therapiezieles eine Behandlung von Typ I - Diabetes mellitus mit Acarbose als nicht indiziert erscheinen lassen.

Bewußt wurde nach der Auswertung der Ergebnisse für 7 Patienten auf eine Weiterführung der Studie an größeren Patientenzahlen in unserer Arbeitsgruppe verzichtet.

Tabelle I

Persönliche Daten der Patienten

Variable	Schätzgröße	Gruppe 1 Verum/Placebo	Gruppe 2 Placebo/Verum
Alter (Jahren)	x ± s Min./Median/Max.	26 ± 5 22 / 25 / 32	33 ± 17 22 / 25 / 53
Körpergewicht (kg)	x ± s Min./Max.	69 ± 3 67 / 72	87 ± 12 76 / 106
Körpergröße (cm)	x ± s Min./Max.	179 ± 4 174 / 182	183 ± 4 179 / 187
Geschlecht	männl. weibl.	3 0	3 0
Diabetesdauer (Jahren)	x ± s Min./Median/Max.	7,7 ± 4,7 4 / 6 / 13	3,5 ± 3,9 1 / 1,5 / 8

Tabelle II

	Gruppe	Vorperiode	Placebo	Acarbose
Blutzucker nüchtern (mg%)	1	181,7 ± 44,8	190,7 ± 105,1	182,0 ± 65,8
	2	194,6 ± 71,8	110,0 ± 40,3	195,7 ± 120,3
	gesamt	188,2 ± 54	150,3 ± 83,8	188,9 ± 87
Blutzucker 1 h postpr. (mg%)	1	136,7 ± 81,2	110,0 ± 38,6	195,7 ± 73,1
	2	116,7 ± 60,7	160,0 ± 62,4	96,3 ± 20,8
	gesamt	126,7 ± 65,1	135,2 ± 53,2	146,0 ± 72,2
HbA_1 (%)	1	8,25 ± 1,26	7,89 ± 0,63	8,50 ± 1,15
	2	7,97 ± 1,00	7,94 ± 0,96	8,68 ± 1,65
	gesamt	8,26 ± 1,13	7,91 ± 0,72	8,56 ± 1,29
Insulin (E/d)	1	49,0 ± 6,4	43,0 ± 2,51	45,7 ± 15,8
	2	43,0 ± 25,5	39,3 ± 26,6	37,7 ± 22,8
	gesamt	46,0 ± 17,0	40,3 ± 17,0	42,5 ± 16,3
Körpergewicht (kg)	1	69,3 ± 2,5	69,9 ± 4,8	68,5 ± 2,6
	2	87,0 ± 12,1	85,3 ± 11,0	86,3 ± 10,7
	gesamt	78,3 ± 12,3	77,6 ± 11,4	77,4 ± 12,0

Für die Überlassung des Themas
und die freundliche Unterstützung
bei Erstellung der Arbeit danke ich
Herrn Professor Dr. med. Berger
und Herrn Dr. med. Jörgens.

Literaturnachweis

1) Akazawa, Y., Yokoi, A., Izumi, K., Niinomi, M., Ueda, M., Yoshizumi, T., Katagiri, H. and Ogata, A.:

Effect of acarbose in the management of Japanese maturity onset diabetes patients.
First International Symposium on Acarbose (1981), 288

2) Caspary, W.F., Kalisch, H.:

Effect of α-glocosidehyrolase inhibition on intestinal absorption of sucrose, water and sodium in man.
GUT 20 (1978), 750-755

3) Caspary, W.F.: Sucrose malabsorption in man after ingestion of alpha-glucosidase inhibitor.
Lancet I (1978), 1231

4) Edmonds, U.E., Doddridge, M., John, P.N., White, J.M., Watkins, P.J.:

Acarbose and postprandial glycaemia in the home blood-glucose profile.
First International Symposium on Acarbose (1981), 402

5) Frommer, W., Junge, B., Müller, L., Schmidt, D., Truscheit, E.:

Neue Enzyminhibitoren aus Mikroorganismen.
Planta medica 3 (1979), 195-217

6) Gerard, I., Luyckx, A.S. and Lefêbre, P.J.:

Improvement of metabolic control in insulin-dependent diabetics treated with the α-glucosidase inhibitor acarbose for two months.
Diabetologia 21 (1981), 446

7) Goto, Y., Homma, Y., Irie, N.:

Treatment of the maturity-onset diabetes mellitus with a glycosidhydrolase inhibitor (Bay G 5421).
Satellite Sympoisum to the Xth IDF-Meeting, Göttingen (FRG) 7.-8. Sept. 1979

8) Henrichs, I.A., Heinze, E. and Teller, M.:

Improved management of juvenile diabetes by acarbose.
First International Symposium on Acarbose. (1981), 490

9) Jörgens, V., Berchtold, P., Berger, M.:

Therapie des insulinbedürftigen Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wochenschrift 51 (1979), 1796-1798

10) Jörgens, V., Starke, A., Berger, M., Berchtold, P., Zimmermann, H.:

The glucosidase-inhibitor acarbose in the treatment of obesity.
Clin. Diet. 7 (1980), 438

11) Laube, H., Aubell, R., Schmitz, H., Federlein, K.:

Acarbose, an effective therapy in lowering postprandial hyperglycaemia in obese patients with type II - diabetes mellitus.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 30 (II), 7 (1980) 1154

12) Lembcke, B., Caspary, W.F., Höning, M., Frerichs, H., Ebert, R., Creutzfeldt, W.:

Effect of carbohydrate gelling agents in addition to an α-glycoside hydrolase inhibitor (-GHI) on postprandial blood glucose, IRI, GIP and intestinal H_2-production.
Satellite Symposium to the Xth IDF-Meeting, Göttingen (FRG) 7.-8. Sept. 1979

13) Petzold, R., Vrakimis, I., Frick and Sauer H.:

Effect of a single dose of acarbose on postprandial blood glucose values in insulin dependent diabetics.
First International Symposium on Acarbose (1981), 427

14) Puls, W., Keup, U., Krause, H.P. et al:

Glucosidase inhibition, a new approach to the treatment of diabetes, obesity and hyperligoproteninemia.
Naturwissenschaften 64 (1977), 536

15) Sachse, G. and Willms, B.:

Effect of the alpha-glucosidase inhibitor BAY G 5421 on blood glucose control of sulphonyl-treated diabetics and insulin diabetics.
Diabetologia 17 (1979), 287

16) Schmidt, D.D., Frommer, W., Junge, B., Müller, L., Wingender, W., Truscheit, E.:

α-glucosidase inhibitors.
New complex oligosaccharides of microbial origin.
Naturwissenschaften 64 (1977), 535

17) Sherig, I.H., Walton, R.I. and Lloyd, B.:

Metabolic effects of a sucrose inhibitor (Bay G 5421) in insulin-treated diabetics.
Diabetologia 15 (1978), 269

18) Sonnenberg, G.E., Chantelau, E., Berger, M.:

Ein neues diabetisches Prinzip in der Diabetologie: Kontinuierliche Insulin-infusion mittels portabler Pumpen.
Dtsch. Med. Wochenschrift 28 (1981), 891-893

19) Vierhapper, H., Bratusch-Marrani, P., Waldhäusl, W.:

Long-term treatment of sulphonylurea-treated diabetics with the -glucosidase inhibitor Bay G 5421 (Acarbose). Diabetologia 20 (1981), 586

20) Walton, J.R., Sherif, J.T., Noy, G.A., Alberti, K.G.M.M.:

Improved metabolic profiles in insulin-treated diabetic patiens given an alpha-glucoside hydrolase inhibitor. Brit. med. J. 1 (1979), 220

21) Willms, B., Sachse, G., Unger, H.:

Treatment of diabetes with a glucoside-hydrolase inhibitor (Acarbose, BAY G 5421) Fronters of Hormone Research, Vol. 7 (1980), pp. 276-281, Ed.: W. Creutzfeldt, Karger, Basel

BAYER AG
PH.Ressort Medizin

5600 Wuppertal 1

Arzt- bzw. Klinikstempel

bitte nicht ausfüllen

	B	/	G	5	4	2	1
1							7

Studie Nr. | 3 | 4 | 2 | (8–10)

Random Nr. | | | | | (11–14)

FK + Ebene | 0 | 1 | 1 | (15–17)

Behandlungsgruppe | | (18)

A C A R B O S E / STUDIE NR. 342

Doppelblind-cross-over-Studie: Wird durch zusätzliche Acarbosegabe bei konventioneller Diabetestherapie noch eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?
Ein- und Ausschlußkriterien: siehe Prüfplan.

Random Nr.: ...1.....

Patient(Initialen): ..... Krankenblatt Nr.: .....

Alter : |2|2| Jahre Geschlecht : |X| = männlich |2| = weiblich

Körpergewicht: |6|7| kg Körpergröße : |1|8|2| cm Broca Index: |_|,|_|

Diagnose: ..Diabetes...mellitus....Typ..I..... Dauer des Diabetes: |1|4| Jahre

Behandlung des Diabetes: Diät eingehalten: |1| = nein |X| = ja, seit |1|4| Jahren

SH-Therapie abgesetzt vor: |_|_|_| Monaten

Insulin: Produkt: .Actrapid./..Monotard..Novo Dosis: |2|6| morgens E |1|6| E |1|2| I.E., seit |_|_|_| Monaten

Begleiterkrankungen: |X| = nein |2| = ja, welche: .....

.....

Begleitmedikation: |X| = nein |2| = ja, welche: .....

.....

.....

.....

Acarbose / Studie Nr. 342 Random Nr.: ...1..... Patient (Initialen): .....

	14 Tage vor Behandlungsbeginn	1 Tag vor Behandlungsbeginn	1. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen	nach 8 Tagen wash-out	2. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Datum	21.1.81	29.1.81	5.2.81	12.2.81	19.2.81	26.2.81	5.3.81	12.3.81	19.3.81	26.3.81	2.4.81
Dosis Acarbose bzw. Placebo pro Tag			3×1	3×1	3×2	3×2		3×1	3×1	3×2	3×2
Insulin	M M M 26/16/12	26/16/12	28/18/12	26/16/14	26/16/14	26/16/14	26/16/14	22/14/12	22/12/10	22/12/10	22/12/10
Begleitmedikation (1=nein 2=ja,welche 3=unverändert)	1	1	Perdiphen	1	1	1	1	1	1	1	1
Körpergewicht (kg)	67	67	67	67,5		66,5	67	66	68	67,5	68,5
Blutdruck systolisch	140	130	125	125	s.	130	135	135	135	130	120
(mmHg) diastolisch	90	85	85	80	s.	85	90	95	85	80	90
Blutglucose nüchtern	247 (Diätfehler)	210	246	180	s.	175	240	246	168	66	78
1 h p.p.	ø	230	44	209	s.	266	245	42	251	51	123
Uringlucose 7 - 19 Uhr	ø	ø	ø	ø		ø	ø	ø	ø	ø	ø
19 - 7 Uhr	ø	18,6 g	1,18 g	1,05 g	sieht	8,6 g	0,9	6,6 g	ø	0,08	0,23
HbA_1	9,27	9,53	9,56	8,74	s.	9,76	8,51	8,54	7,68	7,71	7,72
Compliance abgesandt am			5.2.81	12.2.81		26.2.81	5.3.81	12.3.81	19.3.81	26.3.81	2.4.81
Nebenwirkungen (1=nein 2=ja,welche)			Grippe	Durchfall, leichte Flatulenz	Pat. sieht (?)	viel leichten Durchfall	ø	Hyperglykämie nach Diätfehler	ø	ø	ø

Bemerkungen: .....

BAYER AG
PH.Ressort Medizin

5600 Wuppertal 1

Arzt- bzw. Klinikstempel

bitte nicht ausfüllen

B / G 5 4 2 1 (1–7)

Studie Nr. 3 4 2 (8–10)

Random Nr. (11–14)

FK + Ebene 0 1 1 (15–17)

Behandlungsgruppe (18)

A C A R B O S E / STUDIE NR. 342

Doppelblind-cross-over-Studie: Wird durch zusätzliche Acarbosegabe bei konventioneller Diabetestherapie noch eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?
Ein- und Ausschlußkriterien: siehe Prüfplan.

Random Nr.: III

Patient(Initialen): ..... Krankenblatt Nr.: .....

Alter : 25 Jahre Geschlecht : [X] = männlich [2] = weiblich

Körpergewicht: 72 kg Körpergröße : 180 cm Broca Index: ,

Diagnose: Diabetes mellitus Typ I Dauer des Diabetes: 13 Jahre

Behandlung des Diabetes: Diät eingehalten: [1] = nein [X] = ja, seit 13 Jahren

SH-Therapie abgesetzt vor: [ ] Monaten

Insulin: Produkt: Nova Actrapid/Monotard Dosis: 13 morgens A/ 18 M/ 12 M I.E., seit [ ] Monaten

Begleiterkrankungen: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

Begleitmedikation: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

.....

.....

Acarbose / Studie Nr. 342 Random Nr.: ..111..... Patient (Initialen): .....

	14 Tage vor Behandlungsbeginn	1 Tag vor Behandlungsbeginn	1. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen	nach 8 Tagen wash-out	2. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Datum	10/3/81	19/3/81	25/3/81	2/4/81	9/4/81	16/4/81	23/4/81	30/4/81	7/5/81	14/5/81	21/5/81
Dosis Acarbose bzw. Placebo pro Tag			3×1	3×1	3×2	3×2		3×1	3×1	3×2	3×2
Insulin	13/18/12	12/17/12	11/16/12	12/17/12	12/17/12	10/15/12	13/15/10	13/15/10	15/15/12	13/14/10	13/14/12
Begleitmedikation (1=nein 2=ja,welche 3=unverändert)	1	1	Lefax	1	1	1	1	1	1	1	1
Körpergewicht (kg)	72	72	72	71,5	72	71,5	72	71,5	72	73	75,3
Blutdruck systolisch	130	120	130	115	125	135	140	130	120	120	140
(mmHg) diastolisch	85	85	90	80	80	90	85	80	80	85	80
Blutglucose nüchtern	380	205	226	190	248	120	55	325	150	213	208
1 h p.p.	172	98	120	128	128	120	148	200	86	89	145
Uringlucose 7 - 19 Uhr	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
19 - 7 Uhr	0,29 g	0,3	0,77	2,56	0,21	0,06	0,02	20,0	0,9	1,4	0,16
HbA$_1$	7,28	6,59	6,27	ø	6,91	6,98	6,88	7,32	6,72	7,02	7,37
Compliance abgesandt am		19.3.	26.3	2.4.	9.4	ø	23.4.	30.4.	7.5.	14.5.	21.5.
Nebenwirkungen (1=nein 2=ja,welche)			Pat. klagt über starke Flatulenz + leichte Durchfälle Hypoglykämie am 21.2.	kaum noch Flatulenz, leichte Durchfälle	starke Flatulenz, gelegentlich Hypoglykämien	starke Flatulenz,	22.4. Hypoglykämie 18.4. Hypoglykämie	häufige Hypoglykämien ø Flatulenz ø Durchfälle	ø	ø	ø

Bemerkungen: .....

BAYER AG
PH.Ressort Medizin

5600 Wuppertal 1

Arzt- bzw. Klinikstempel

bitte nicht ausfüllen

B / G 5 4 2 1 (1–7)

Studie Nr. 3 4 2 (8–10)

Random Nr. (11–14)

FK + Ebene 0 1 1 (15–17)

Behandlungsgruppe (18)

A C A R B O S E / STUDIE NR. 342

Doppelblind-cross-over-Studie: Wird durch zusätzliche Acarbosegabe bei konventioneller Diabetestherapie noch eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?
Ein- und Ausschlußkriterien: siehe Prüfplan.

Random Nr.: IV

Patient(Initialen): ..... Krankenblatt Nr.: .....

Alter : 53 Jahre Geschlecht : [X] = männlich [2] = weiblich

Körpergewicht: 85 kg Körpergröße : 183 cm Broca Index: ,

Diagnose: Diabetes mellitus Typ I Dauer des Diabetes: 15 Jahre

Behandlung des Diabetes: Diät eingehalten: [1] = nein [X] = ja, seit 15 Jahren

SH-Therapie abgesetzt vor: 4 Monaten

Insulin: Produkt: Novo Mayland Dosis: 20 / / 10 I.E., seit 4 Monaten

Begleiterkrankungen: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

Begleitmedikation: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

.....

.....

Acarbose / Studie Nr. 342 Random Nr.: IV Patient (Initialen): .....

	14 Tage vor Behandlungsbeginn	1 Tag vor Behandlungsbeginn	1. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen	nach 8 Tagen wash-out	2. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Datum	17.3./81	19.3./81	26./3./81	2./4./81	9./4./81	16./4./81	23./4./81	30./4./81	7./5./81	14./5./81	21./5./81
Dosis Acarbose bzw. Placebo pro Tag			3×1	3×1	3×2	3×2		3×1	3×1	3×2	3×2
Insulin	20/ 10	20/ 10	20/ 10	16/ 13	16/ 16	16/ 16	20/ 10	20/ 10	18/ 18	12/ 18	12/ 18
Begleitmedikation (1=nein 2=ja,welche 3=unverändert)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Körpergewicht (kg)	85	85	84,5	84	83,5	84	85,5	86	85	85	84
Blutdruck systolisch	130	125	130	130	125	125	130	140	130	130	130
(mmHg) diastolisch	80	85	90	85	85	75	85	80	85	80	80
Blutglucose nüchtern	104	187	144	54	85	147	144	142	149	111	93
1 h p.p.	120	69	82	53	79	90	134	65	58	90	81
Uringlucose 7 - 19 Uhr	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
19 - 7 Uhr	0,04	0,61	2,68	ø	0,04	0,05	0,09	0,1	0,02	ø	ø
HbA_1	7,20	6,66	7,73	ø	6,71	6,89	7,01	7,20	6,14	6,78	6,78
Compliance abgesandt am		19.3	26.3	2.4.	9.4.	16.4	23.4	30.4	7.5.	14.5	21.5.
Nebenwirkungen (1=nein 2=ja,welche)			ø	Stichl-gang unregel-mäßig	Schwitzen Schwanen i. d. u. Nierenregion	ø	ø	abwechselnd Hypo- und Hyperglykaemien	Leichte Flatulenz	starke Flatulenz	sehr starke Flatulenz

Bemerkungen: .....

BAYER AG
PH.Ressort Medizin

5600 Wuppertal 1

Arzt- bzw. Klinikstempel

bitte nicht ausfüllen

B / G 5 4 2 1 (1–7)

Studie Nr. 3 4 2 (8–10)

Random Nr. (11–14)

FK + Ebene 0 1 1 (15–17)

Behandlungsgruppe (18)

A C A R B O S E / STUDIE NR. 342

Doppelblind-cross-over-Studie: Wird durch zusätzliche Acarbosegabe bei konventioneller Diabetestherapie noch eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?
Ein- und Ausschlußkriterien: siehe Prüfplan.

Random Nr.: V.....

Patient(Initialen): ..... Krankenblatt Nr.: .....

Alter : 2 2 Jahre Geschlecht : [X] = männlich [2] = weiblich

Körpergewicht: 7 6 kg Körpergröße : 1 7 9 cm Broca Index: ,

Diagnose: Diabetes mellitus Typ I ..... Dauer des Diabetes: 8 Jahre

Behandlung des Diabetes: Diät eingehalten: [1] = nein [X] = ja, seit 8 Jahren

SH-Therapie abgesetzt vor: Monaten

Insulin: Produkt: Novo Rapid, Monotard Dosis: 30 (morgens) / 20 / 22 (abends) I.E., seit Anfang Monaten

Begleiterkrankungen: [1] = nein [X] = ja, welche: Hypertonus

.....

Begleitmedikation: [1] = nein [X] = ja, welche: Nativilex

.....

.....

.....

Acarbose / Studie Nr. 342 Random Nr.: IV Patient (Initialen): .....

	14 Tage vor Behandlungsbeginn	1 Tag vor Behandlungsbeginn	1. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen	nach 8 Tagen wash-out	2. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Datum	13/5/81	21/5/81	29/5/81	4/6/81	11/6/81	19/6/81	25/6/81	2./7./81	9./7./81	16./7./81	24./7./81
Dosis Acarbose bzw. Placebo pro Tag			3×1	3×1	3×2	3×2		3×1	3×1	3×2	3×2
Insulin	30/20/22	30/20/22	28/20/20	28/20/20	28/20/20	28/20/22	28/20/22	26/20/22	26/20/22	26/18/20	26/18/20
Begleitmedikation (1=nein 2=ja, welche 3=unverändert)	Nebilet	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Körpergewicht (kg)	76	75,5	76	75	75,5	75	76	76	76	76	77
Blutdruck systolisch	145	150	150	155	150	145	190	160	190	180	175
(mmHg) diastolisch	90	90	95	100	90	90	115	100	95	95	100
Blutglucose nüchtern	Ø	127	Ø	Ø	Ø	67	Ø	164	52	148	328
1 h p.p.	200	185	210	172	228	210	126	77	100	60	120
Uringlucose 7 - 19 Uhr	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
19 - 7 Uhr	Ø	6,75	Ø	Ø	3,2	11,4	1,02	30	0,45	5,4	60
HbA_1	9,06	8,86	8,85	9,08	8,60	8,76	9,19	10,82	8,05	9,49	9,63
Compliance abgesandt am		Ø	Ø	4.6.	Ø	19.6.	25.6.	2.7.	9.7.	16.7.	24.7.
Nebenwirkungen (1=nein 2=ja, welche)			Ø	Ø	leichte Durchfälle, leichte Flatulenz	leichte Flatulenz	vermehrt Hypoglykaemien	starke Flatulenz	Flatulenz hat etwas nachgelassen	noch stark Flatulenz unerträglich!	noch stark Flatulenz

Bemerkungen: .....

BAYER AG
PH.Ressort Medizin

5600 Wuppertal 1

Arzt- bzw. Klinikstempel

bitte nicht ausfüllen

B	/	C	5	4	2	1
1						7

Studie Nr. | 3 | 4 | 2 | (8–10)

Random Nr. | | | | | (11–14)

FK + Ebene | 0 | 1 | 1 | (15–17)

Behandlungsgruppe | | (18)

A C A R B O S E / STUDIE NR. 342

Doppelblind-cross-over-Studie: Wird durch zusätzliche Acarbosegabe bei konventioneller Diabetestherapie noch eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?
Ein- und Ausschlußkriterien: siehe Prüfplan.

Random Nr.: VI

Patient(Initialen): ..... Krankenblatt Nr.: .....

Alter : 32 Jahre Geschlecht : [X] = männlich [2] = weiblich

Körpergewicht: 67 kg Körpergröße : 174 cm Broca Index: ,

Diagnose: Diabetes mellitus Typ I Dauer des Diabetes: 6 Jahren

Behandlung des Diabetes: Diät eingehalten: [1] = nein [X] = ja, seit 6 Jahren

SH-Therapie abgesetzt vor: ___ Monaten

Insulin: Produkt: Novo Mixtard/Actrapid Dosis: 20 (morgens) / 16 / 16 (abends) I.E., seit 72 Monaten

Begleiterkrankungen: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

Begleitmedikation: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

.....

.....

Acarbose / Studie Nr. 342 Random Nr.: VI Patient (Initialen): .....

	14 Tage vor Behandlungsbeginn	1 Tag vor Behandlungsbeginn	1. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen	nach 8 Tagen wash-out	2. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Datum	17/5./81	21/5./81	29/5./81	4/6./81	11/6./81	19/6./81	25/6./81	2./7./81	9/7./81	16/7./81	24/7./81
Dosis Acarbose bzw. Placebo pro Tag			3x1	3x1	3x2	3x2		3x1	3x1	3x2	3x2
Insulin	20/16/16	20/16/16	18/16/16	18/16/16	16/14/14	16/14/14	16/14/16	16/14/16	14/14/16	14/14/16	16/14/16
Begleitmedikation (1=nein 2=ja,welche 3=unverändert)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Körpergewicht (kg)	70	69	68,5	68	69	67,5	67	67,5	66	66	66
Blutdruck systolisch	110	120	110	125	130	120	130	115	120	110	110
(mmHg) diastolisch	80	80	75	90	90	75	100	85	85	80	80
Blutglucose nüchtern	300	130	220	120	66	251	180	120	225	286	286
1 h p.p.	150	82	172	98	91	198	101	89	70	67	70
Uringlucose 7 - 19 Uhr	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
19 - 7 Uhr	45	2,49	ø	0,35	2,6	15,5	8,4	9,3	0,7	30	22,5
HbA_1	8,99	9,47	8,69	8,61	8,77	8,75	9,04	8,68	8,19	8,63	8,59
Compliance abgesandt am		21.5	29.5.	4.6.	11.6.	19.6.	25.6	2.7.	9.7.	16.7.	24.7
Nebenwirkungen (1=nein 2=ja,welche)			ø	leichte Durchfälle	ø	Pat. bat am 17.6 die abendliche Zusatzinsulindosis nicht gespritzt.	ø	ø	ø	ø	ø

Bemerkungen: .....

BAYER AG
PH.Ressort Medizin

5600 Wuppertal 1

Arzt- bzw. Klinikstempel

bitte nicht ausfüllen

B / G 5 4 2 1 (1–7)

Studie Nr. 3 4 2 (8–10)

Random Nr. (11–14)

FK + Ebene 0 1 1 (15–17)

Behandlungsgruppe (18)

A C A R B O S E / STUDIE NR. 342

Doppelblind-cross-over-Studie: Wird durch zusätzliche Acarbosegabe bei konventioneller Diabetestherapie noch eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht?
Ein- und Ausschlußkriterien: siehe Prüfplan.

Random Nr.: VII

Patient(Initialen): ..... Krankenblatt Nr.: .....

Alter : 2 5 Jahre Geschlecht : [X] = männlich [2] = weiblich

Körpergewicht: 1 0 0 kg Körpergröße : 1 8 7 cm Broca Index: ,

Diagnose: Diabetes mellitus Typ I ..... Dauer des Diabetes: 1 1 Jahre

Behandlung des Diabetes: Diät eingehalten: [1] = nein [X] = ja, seit 1 1 Jahren

SH-Therapie abgesetzt vor: Monaten

Insulin: Produkt: Novo Monoland Actrapid Dosis: 1 2 morgens / 4 / 1 0 I.E., seit 7 Monaten

Begleiterkrankungen: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

Begleitmedikation: [X] = nein [2] = ja, welche: .....

.....

.....

.....

Acarbose / Studie Nr. 342 Random Nr.: .KH..... Patient (Initialen): ....

	14 Tage vor Behandlungsbeginn	1 Tag vor Behandlungsbeginn	1. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen	nach 8 Tagen wash-out	2. BEHANDLUNGSPERIODE nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Datum	3/6/81	11/6/81	18/6/81	25/6/81	2/7/81	9/7/81	16/7/81	23/7/81	30/7/81	6/8/81	13/8/81
Dosis Acarbose bzw. Placebo pro Tag			3x1	3x1	3x2	3x2		3x1	3x1	3x2	3x2
Insulin	12/4/10	12/7/8	10/4/6	10/4/6	14/8/8	12/6/8	10/10/8	8/8/8	8/8/8	8/8/8	8/8/8
Begleitmedikation (1=nein 2=ja,welche 3=unverändert)	1	1	2 Nasicomin	1	1	1	1	1	1	1	1
Körpergewicht (kg)	100	100	98	98	97	97	97	97	97,5	98	98
Blutdruck systolisch	120	130	130	130	130	120	135	125	130	130	120
(mmHg) diastolisch	80	80	80	85	90	80	80	80	90	80	80
Blutglucose nüchtern	148	270	160	153	180	116	152	117	108	160	166
1 h p.p.	120	96	70	113	100	180	130	114	142	83	88
Uringlucose 7 - 19 Uhr	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
19 - 7 Uhr	ø	13,6	0	0,5	6	0,01	6	0,17	0,24	0,38	1,2
HbA_1	8,52	8,42	8,09	8,79	8,22	8,17	8,53	10,82	9,54	9,64	9,63
Compliance abgesandt am		11.6	18.6.	25.6.	2.7.	9.7.	ø	23.7.	30.7.	6.8.	13.8.
Nebenwirkungen (1=nein 2=ja,welche)			6	starke Flatulenz	Fieber	ø	leichte Flatulenz	sehr starke Flatulenz	sehr starke Flatulenz	unverträgliche Flatulenz	

Bemerkungen: .....

Lebenslauf

Persönliche Daten:	Matthias-Peter Dunkel, geb. 30.3.1953 in Herscheid, wohnhaft in 5974 Herscheid, Wermeck
Eltern:	Dr. med. Wilhelm Dunkel Dr. med. Ilse Dunkel, geb. Josten
Schulbildung:	
1959 - 1964	Volksschule Herscheid
1964 - 1972	Zeppelin-Gymnasium Lüdenscheid - Abitur Mai 1972 -
Bundeswehr:	Juli 1972 - Sept. 1973
Krankenpflegepraktikum:	
Okt. 1973 - März 1974	Krankenhäuser des Märkischen Kreises GmbH, Lüdenscheid
Chemiestudium:	
SS 1974 - WS 1974/75	Universität Bonn
Ausbildung als Medizinisch-Technisch-Radiolog.Assistent:	
April 1975 - Okt. 1976	Gießen
Medizinstudium:	
WS 1976/77 - SS 1977	Universität Berlin
WS 1977/78 - SS 1978	Universität Essen
WS 1978/79 - SS 1981	Universität Düsseldorf
WS 1981/82 - SS 1982	Universität Bonn
Praktisches Jahr:	Krankenhäuser des Märkischen Kreises GmbH, Lüdenscheid
3. Staatsexamen:	Nov. 1983
Assistenzarzt:	
1.1.1983 - 30.11.1984	Krankenhäuser des Märkischen Kreises GmbH, Lüdenscheid - Chirurgische Abteilung -
1.12.1984 bis jetzt	- Urologische Abteilung -

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob bei insulinpflichtigen Diabetikern (Typ I) durch eine zusätzliche Acarbosegabe eine Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht wird.

Acarbose ist ein Glykosidhydrolaseninhibitor, der durch kompetitive Enzymhemmung die Verdauung der Kohlenhydrate im Dünndarm verzögert. Dadurch kommt es zu einer Verringerung des postprandialen Blutglukoseanstiegs nach stärkehaltigen Mahlzeiten.

An der Studie nahmen 7 insulinpflichtige ambulante Diabetiker teil. Alle Patienten hatten an einer Diabetikerschulung teilgenommen; die Diabeteseinstellung konnte bei allen als sehr gut bezeichnet werden. Die Studie wurde nach einem doppelt-blind/cross-over-Protokoll durchgeführt und bestand aus zwei Behandlungsperioden von jeweils 4-wöchiger Dauer. Eine Periode von 8 Tagen wurde zwischengeschaltet.

Als Zielgröße zur Beurteilung der Wirksamkeit von Acarbose wurden in erster Linie die HbA_{1c}-Werte, daneben aber auch die Blutzuckerspiegel (nüchtern/ 1 h postprandial), das Körpergewicht und der Insulinverbrauch einer Analyse unterzogen.

Nach Abschluß der Studie sind wir zu dem Ergebnis gekommen, daß durch die zusätzliche Einnahme von Acarbose beim ambulanten insulinpflichtigen Diabetiker keine Besserung der Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte. Auffällig war die starke subjektive Belastung der Patienten durch gastrointestinale Untersuchungen der Acarbose.

12.2.1986 (Prof.Dr.M.Berger)